Aus der Allgemeinen Poliklinik zu Basel.
(Direktor: Professor Dr. Egger.)

Beitrag

zur

Kenntnis der Hämophilie

und der Blutgerinnung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

Max Vogel,
prakt. Arzt von Kölliken.

ACAD. LEGG. BAT. BIBL.

Berlin 1910.
Druck von L. Schumacher, N. 24.

Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für klinische Medizin.
71. Band. Heft 3 und 4.

I. Allgemeines.

Ich hatte in der hiesigen allgemeinen Poliklinik Gelegenheit einen Fall von schwerer erworbener Hämophilie zu beobachten und an Hand dieses Falles gelangte ich zu Ergebnissen, welche für die Kenntnis der Hämophilie und des Prozesses der Blutgerinnung einiges Interesse beanspruchen dürften. Diese Resultate möchte ich im Folgenden mitteilen:

Krankengeschichte.

Alfred W., 10 Jahre alt, stammt aus einem Dorfe von Süddeutschland; Eltern seit 12 Jahren in Basel. Bis in die dritte Generation zurück ist sowohl auf Seiten der Mutter wie auf Seiten des Vaters kein Fall von Hämophilie vorgekommen. Die Eltern des Patienten sind blutsverwandt (Vettern), was als ätiologisches Moment bei der Hämophilie mehrfach angegeben worden ist[1]). Pat. besitzt gesunde Brüder.

Schon im Alter von 6 Monaten traten bei dem Knaben ausgedehnte und sich oft wiederholende subkutane Blutungen auf, die sich namentlich bei den ersten Gehversuchen häuften. Mit 11 Monaten blutete eine kleine Verletzung des Zungenbändchens 11 Tage lang und damals wurde zum ersten Mal ärztlich Hämophilie angenommen. Im Alter von 6 Jahren zog sich der Pat. eine Schnittwunde am linken Daumen zu, an die sich eine äusserst starke und langdauernde Blutung anschloss. Ein leichter Zungenbiss, eine Lippenverletzung und eine Stirnwunde machten jedesmal die Ueberführung ins Spital notwendig. Bei leichten Kontusionen traten immer sehr ausgedehnte subkutane Blutungen auf. Im Jahre 1907 stellten sich zum ersten Mal Gelenkblutungen ein, und zwar in den Knie- und Fussgelenken. Während sich die Fussgelenksblutungen wieder zurückbildeten, zeigen seit ca. einem Jahre beide Kniee das Bild typischer Blutergelenke. Seit dieser Zeit ist Pat. fast beständig bettlägerig, da jeder Versuch aufzustehen, sofort wieder zu sehr starken und mit Schmerzen verbundenen Blutungen in beide Knie führte.

In meiner Behandlung als Bezirksarzt steht der Knabe seit Sommer 1908. Als therapeutische Massnahmen bei Blutungen wurden Kompressionsverbände, in einem Falle lokale Applikation von Serum angewandt. Ausser Masern hat das Kind keine Krankheiten durchgemacht. Keine Schleimhautblutungen.

---

1) Litten, Hämorrhagische Diathesen. Nothnagels Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. 1898.

Status praesens 20. 11. 09. Die Klagen des Pat. beziehen sich ausschliesslich auf seine Gehstörung infolge Affektion beider Kniegelenke. Normal entwickelter Knabe von ordentlichem Ernährungszustande. Haut und sichtbare Schleimhäute etwas blass. An der linken Schläfe eine auffallend breite (4 cm lang, 3 cm breit) Narbe. Aehnliche Narben finden sich auch an der Volarseite des linken Daumens und an der Lippe. Subkutanes Hämatom am rechten Unterschenkel. Keine Schleimhautblutungen. Aktive und passive Bewegungen sämtlicher Gelenke leicht ausführbar, an den Kniegelenken mit etwas Schmerzen verbunden. Beide Kniegelenke ziemlich stark geschwollen, fluktuieren. Röntgenbild ergibt vollkommen normalen Knochen. Keine Oedeme. Temperatur, Herz und Lungen normal. Harn ohne Besonderheiten. Leber und Milz normal. Vereinzelte, indolente, haselnussgrosse Drüsen in der Inguinalgegend[1]).

Blutbefund: Hämoglobin 70 pCt., rote Blutkörperchen 5,06 Millionen, weisse 8500.

Seit November 09 ist der Status annähernd gleich geblieben. Der Knabe hat das Bett nicht mehr verlassen. Im Verlauf unserer Beobachtung sind neben den Gelenkblutungen hie und da spontane Hautblutungen aufgetreten.

Persönliche Anamnese und Status entsprechen genau dem Bilde einer schweren Hämophilie.

Von den angeborenen Fällen unterscheidet sich unser Patient dadurch, dass die Blutungen sich auf Haut und Gelenke beschränken, während Schleimhaut- und Organblutungen (Nasen- und Nierenblutungen usw.) nie vorgekommen sind.

Im Anschluss an die Krankengeschichte sei nur vorläufig erwähnt, dass auch bei unserem Hämophilen die Gerinnung des Blutes ganz bedeutend verzögert war.

Zur Bestimmung der Gerinnungsgeschwindigkeit bei all unseren Versuchen dienten folgende zwei Methoden:

1. Vierordtsche Methode. Sahli bediente sich dieser Methode bei allen seinen zahlreichen Versuchen über Hämophilie[2]). Daselbst findet sich eine ausführliche Darstellung dieses Verfahrens, woran wir uns bei unseren Versuchen hielten.

2. Morawitzsche Methode[3]). Durch Venaepunktion wurden je 2 oder 3 ccm Blut in kleinen Reagenzgläschen aufgefangen. Die Gläschen wurden vorher sorgfältig gereinigt, in Aether und Alkohol gekocht und bis zum Gebrauch in Aether aufbewahrt. Um die Wirkung verschiedener Substanzen auf die Blutgerinnung zu prüfen, wurden dieselben vor der Blutentnahme in die trockenen Gläschen gebracht. Die Ausführung der Versuche geschah unter konstanter Temperatur (Wasserbad). Dieselbe wird bei den einzelnen Versuchen mitgeteilt.

Da es sehr schwer sein kann bei diesem letzten Verfahren den Beginn der Gerinnung anzugeben, so haben wir in unseren Beobachtungen

1) Tillmann, Lehrbuch der allgem. Chirurgie. 1901. S. 468. Nach diesem Autor wären die Drüsen vielleicht auf die Blutergelenke zurückzuführen.

2) Sahli, Ueber das Wesen der Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Med. 1905. Bd. 56. S. 283 u. f.

3) Morawitz und Bierich, Archiv f. exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. 56. S. 115. — Morawitz und Lossen, Ueber Hämophilie. Deutsches Archiv für klin. Med. 1908. Bd. 94. S. 116.

hauptsächlich auf die vollendete Gerinnung geachtet. Als Zeitpunkt für dieselbe wurde der Moment angenommen, wo man das Reagenzgläschen umwenden konnte, ohne dass das Blut mehr ausfloss. Da diese Methode einwandsfreiere Resultate ergibt, haben wir sie in den meisten Fällen vorgezogen (Morawitz und Lossen l. c.). Das Blut wird dabei ohne Berührung mit irgend welchen Geweben gewonnen.

Den hämophilen Knaben konnten wir zwei Mal ohne irgend welchen Nachteil einer Venaepunktion unterziehen.

Das Vierordtsche Verfahren ergab uns beim Normalen eine mittlere Gerinnungsgeschwindigkeit von 4', bei 14—15° C. Zimmertemperatur (Mittel von 6 Bestimmungen), beim Hämophilen eine solche von 13' 10". Nach der Morawitzschen Methode erhielten wir folgende Zahlen: Normal 5' 30", Hämophilie 88' 45".

Blutgerinnungsbestimmungen nach der Vierordtschen Methode ergaben bei drei Brüdern des Hämophilen folgende Gerinnungszeiten: 1. 7', 15", 2. 7' 45 und 3. 21' 25". Zu gleicher Zeit wurde nach der gleichen Methode auch an einer gesunden Kontrollperson und am Hämophilen eine Gerinnungsbestimmung ausgeführt, die folgende Zeiten ergab: Gesunde Personen 7' 25", Bluter 75'. Alle diese Versuche wurden bei einer Zimmertemperatur von 8° C. vorgenommen. Interessant ist, dass der eine der drei Brüder eine namhafte Verzögerung der Gerinnung aufwies, trotzdem er selbst kein Bluter ist und bei Verletzungen nie erheblich blutete. Vielleicht gehört dieser Fall zu den kürzlich von Denk[1]) angegebenen leichten Fällen von erworbener Hämophilie.

II. Ueber die Wirkung einiger Substanzen auf die Blutgerinnung.

Bevor wir am Hämophilen selbst Untersuchungen vornahmen, haben wir beim gesunden Menschen und beim Tier die nachfolgenden Vorversuche ausgeführt.

Nach den modernen Anschaungen haben wir bei dem Vorgange der Blutgerinnung zwei Phasen zu unterscheiden[2]): Die Bildung des Fibrinfermentes und die Wirkung des letzteren auf das Fibrinogen zur Fibrinbildung.

Das Fibrinferment entsteht aus Thrombogen und Thrombokinase bei Gegenwart von Kalksalzen. Während Thrombogen und Kalziumsalze schon im strömenden Blute enthalten sind, fehlt die Thrombokinase. Sie bildet sich erst extravaskulär aus den Blutplättchen und den Leukozyten, und wahrscheinlich aus allen Gewebszellen überhaupt. Findet also eine Blutung statt, so wird von den geformten Elementen des Blutes und von den Geweben der Wunde Thrombokinase an das ausfliessende Blut abgegeben, wodurch die Bildung des Fibrinferments erfolgt. Diese erste Phase der

1) Denk, Ueber die Prophylaxe der hämophilen Blutungen. Sitzungsber. der k. k. Ges. d. Aerzte. Wien 18. 2. 1910.

2) Morawitz, Die Gerinnung des Blutes. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere von Oppenheimer. Bd. 2. II. Hälfte. S. 40 u. f. — Morawitz, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Deutsches Arch. f. kl. Med. 1903/04. Bd. 79. S. 1 u. 214.

Gerinnung ist in der letzten Zeit am meisten studiert worden. Die meisten Veränderungen der Gerinnbarkeit des Blutes werden auf Störungen der Bildung des Fibrinfermentes (Thrombin) bezogen. Vor allem beanspruchte die Thrombokinase das Interesse.

Da nun dieselbe ein allgemeines Protoplasmaprodukt darstellen soll, lag es vielleicht nahe, einige Eiweissabbauprodukte darauf zu untersuchen, ob durch sie die Kinasebildung begünstigt werde. Von dieser Vorstellung ausgehend, haben wir die uns momentan zur Verfügung stehenden Aminosäuren geprüft: Glykokoll, Leuzin und die drei Alanine. Letztere wurden noch deshalb gewählt, um möglicherweise einen Einfluss der optischen Aktivität zu beobachten, wie es kürzlich bei dem synthetischen Adrenalin, dem Suprarenin nachgewiesen werden konnte[1]).

Im Anschluss an diese Versuche und mit der gleichen Methode haben wir noch den Einfluss einiger Substanzen untersucht, welche als blutstillende Mittel wiederholt gerühmt wurden, bei welchen man aber nicht selten Misserfolge zu verzeichnen hat: Kochsalz[2]), Serum[3]) und Chlorkalzium[4]).

Die vorliegende Tabelle I ergibt einen kurzen Ueberblick über einige unserer Versuche. In der Tabelle nicht eingetragen sind je ein Versuch mit Mangansulfat und $\frac{n}{10}$ Natronlauge, welche zum normalen Blut zugesetzt wurden. Bei beiden Substanzen war das Blut nach 24 Stunden noch völlig flüssig.

Tabelle I.

	Ohne Zusatz	Diphtherie-Serum	Glykokoll	Kochsalz	Leuzin	d Alanin	l Alanin	dl Alanin
Hämophilie 30° C	88′ 45″	71′ 20″	70′ 30″	92″	—	—	—	—
Normal 30°	7′ 8″	—	7′ 10″	nach 20″ noch nicht geronnen	—	7′ 55″	7′ 40″	7′ 23″
Normal 32—33°	4′ 30″	9′	4′	nach 25′ noch nicht geronnen	—	—	—	—
Normal 32—34°	6′ 5″	—	5′ 55″	6′ 12″	6′ 15″	5′ 58″ $CaCl_2$	—	—
Kaninchen etwa 30°	4′ 30″	—	4′	10′ 45″	—	—	—	—
Kaninchen + Hirudin etwa 30°	9′ 45″	3′ 55″ frisch bereitetes Serum	9′ 12″	nach 24′ noch nicht geronnen	—	—	—	—

1) Abderhalden u. Müller, Ueber das Verhalten des Blutdruckes nach intraven. Einführung von l. d. u. dl. Suprarenin. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1908. Bd. 58. S. 185.

2) van der Velden, Blutuntersuchungen nach Verabreichung von Halogensalzen. Zeitschr. f. exp. Path. und Therap. 1909. Bd. 7. S. 290.

3) Wirth, Die neueren innerlichen Blutstillungsmethoden etc. Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. Bd. 12. Zusammenfasend. Referat, daselbst Literaturang.

4) Boggs, Ueber Beeinflussung der Gerinnungszeit des Blutes etc. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903/04. Bd. 79. S. 539.

In der Tabelle eingetragen sind ebenfalls Versuche beim normalen Kaninchen, beim mit Hirudin vorbehandelten Kaninchen und endlich Versuche, welche nachträglich am Hämophilen ausgeführt wurden.

Von sämtlichen Aminosäuren scheint uns Glykokoll einen geringen, aber doch regelmässig auftretenden beschleunigenden Einfluss auf die Blutgerinnung auszuüben. Leuzin und die drei Alanine verhalten sich indifferent.

Vom Kochsalz habe ich nur verzögernde Wirkung beobachtet. Das gleiche Ergebnis erhielt van der Velden (l. c.); hingegen fand dieser Autor, dass Kochsalz bei Versuchen in vivo das umgekehrte Verhalten, d. h. eine beschleunigende Wirkung bedingte. Ob in vivo osmotische Verhältnisse eine Rolle spielen, mag dahingestellt bleiben.

Bei der Anwendung von Chlorcalcium konnte keine deutliche Wirkung nachgewiesen werden.

Eine eigentümliche Beobachtung machten wir bei Zusatz von Diphtherieserum zum Blute. Es trat nämlich eine Art Sedimentierung auf; feste Blutbestandteile unten, Blutserum oben im Reagenzröhrchen, ohne dass Beschleunigung der Gerinnung auftrat. Eine leichte Beschleunigung konnten wir beim Versuch mit dem Blute des Hämophilen wahrnehmen. Beim Normalen trat sogar Verzögerung ein. Folgende Versuche am Kaninchen geben uns dazu eine Erklärung.

Tabelle II.

	Diphtherie-Serum	Serum 1 Tag alt	Serum 2 Tage alt	Serum 3 Tage alt	Serum 5 Tage alt	Normal
Kaninchen 1	9′	—	—	—	—	3′ 52″
Kaninchen 2	3′ 25″	1′ 5″	—	—	—	3′ 20″
Kaninchen 3	—	—	3′ 5″	—	—	4′ 25″
Kaninchen 4	5′ 15″	1′ 10″	—	3′ 1″	4′ 12″	5′ 10″

Frisch bereitetes Serum wirkt konstant beschleunigend. Mit dem Alter nimmt aber diese Wirkung rasch ab und 5 Tage altes Serum hat dieselbe fast ganz eingebüsst. Aus den Apotheken beziehbares Diphtherieserum ist aber einem 5tägigen oder älteren und nicht einem frischen Serum zu vergleichen. Dieses Ergebnis stimmt übrigens mit einigen neuesten Angaben der Literatur überein[1]). Ist die oben skizzierte Hypothese der Blutgerinnung richtig, so haben wir die Serumwirkung auf Vorhandensein von Kinase im Serum zurückzuführen[2]). Da die Kinase nach Morawitz[3]) nur einige Tage wirksam bleibt, so ist es leicht er-

1) Weil, Sérothérapie de l'hémophilie. La Semaine médicale. 1905. No. 44. — Wirth l. c.

2) Morawitz, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Hofmeister Beiträge Bd. 5. S. 140.

3) Morawitz, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 79. 1904. S. 233.

klärlich, dass Serum seine gerinnungsbeschleunigende Eigenschaft bald einbüsst. Aus diesen Ergebnissen geht selbstverständlich hervor, dass bei Blutungen therapeutisch nur frisch bereitetes Serum zu empfehlen ist.

III. Prüfung der Sahlischen Hypothese über das Wesen der Hämophilie.

Obgleich stets versucht wurde, die Pathogenese der Hämophilie auf Veränderungen des Blutes zurückzuführen, so konnte bis vor wenigen Jahren keine Hypothese eine irgendwie befriedigende Erklärung der beobachteten Tatsachen bei dieser merkwürdigenKrankheit abgeben. Erst nachdem die Fortschritte der physiologischen Chemie und der experimentellen Pathologie ein eingehenderes Studium der Blutgerinnung gestatteten, konnte eine neue Hypothese auf wissenschaftlichem Boden aufgestellt werden.

Wohl durch die Untersuchungen Alexander Schmidts[1]) angeregt, haben die meisten Untersucher den Fibringehalt des Blutes bei der Hämophilie geprüft[2]). Obgleich sich widersprechende Resultate ergaben, so war doch die Forschung in die richtige Bahnen gelenkt, indem das Hauptaugenmerk auf den Gerinnungsvorgang gerichtet wurde. Die neueren chemischen Arbeiten über das Wesen der Blutgerinnung[3]) gestatteten erst ein weiteres Forschen über das Wesen der Hämophilie. Die Untersuchungen von Sahli[4]) brachten nun einen wesentlichen Fortschritt. Fibrinogen- resp. Fibringehalt des hämophilen Blutes wurde von ihm normal befunden. In vier Fällen von angeborener Hämophilie konnte er eine sichere Verzögerung der Gerinnungsgeschwindigkeit nachweisen; allerdings nur in den blutungsfreien Intervallen seiner Patienten. Diese Verzögerung der Gerinnung deutete darauf hin, dass eine Anomalie in der ersten Phase der Blutgerinnung beim Hämophilen vorliegen müsse. Sahli sucht per exclusionem die Hypothese aufzustellen, dass die lädierte Gefässwand nicht die nötigen Mengen Thrombokinase liefert, um aus dem disponiblen Thrombogen an Ort und Stelle Fibrinferment zu erzeugen.

Diese Hypothese versuchten nun Morawitz und Lossen[5]) bei einem Falle von hereditärer Hämophile zu prüfen. Morawitz hatte schon früher gezeigt, dass die Thrombokinase in Organextrakten enthalten ist, und zwar besonders reichlich in Leber- und Nierenextrakten.

---

1) Alexander Schmidt, Arch. f. Anat. u. Phys. 1861. Zit. nach Morawitz: Die Chemie der Blutgerinnung in Ergeb. der Phys. 1905. S. 307.

2) Litten l. c.

3) Morawitz, Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Hofmeisters Beiträge. Bd. 44. S. 381. — Deutsches Arch. Bd. 79. Mitteilung I, II und III.

4) Sahli l. c.

5) Morawitz und Lossen, Ueber Hämophilie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94. S. 110.

Ist die Hypothese von Sahli richtig, so muss Hämophilieblut bei Zusatz von Organextrakt gerinnen, und zwar mindestens ebenso rasch, wie es der Gerinnungszeit von normalem Blut entspricht.

Bei dem 9jährigen Knaben aus der bekannten Bluterfamilie Mampel in Kirchheim wurde Blut durch Venaepunktion gewonnen und dasselbe durch Gewebssaft aus menschlicher Niere bzw. mit 1proz. Chlorkalziumlösung versetzt. Wie Tabelle III ergibt, konnte in der Tat die bedeutend verzögerte Blutgerinnung aufgehoben, ja sogar beschleunigt werden. Chlorkalzium blieb ohne Einfluss. In diesem Falle wurde zum ersten Mal die Sahlische Hypothese experimentell bestätigt.

Bei unserem Patienten handelt es sich im Gegensatz zu dem von Morawitz und Lossen untersuchten Fall um eine erworbene Hämophilie. Abgesehen davon, dass eine weitere experimentelle Bestätigung der Sahlischen Annahme nicht ohne Interesse sein dürfte, war es auch nicht von vornherein sicher, dass bei der erworbenen Hämophilie die gleiche Anomalie vorhanden sei.

Zur Darstellung der Organextrakte wurden Leber und Nieren von Kaninchen verwendet. Die Tiere wurden durch Verblutung und Durchspülung mit physiologischer Kochsalzlösung möglichst blutfrei gemacht. Die Organe frisch entnommen, fein gehackt und mit ihrem gleichen Gewicht physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Die Mischung blieb 12 oder höchstens 24 Stunden im Eisschrank. Kurz vor dem Gebrauch wurde sie filtriert. Das Filtrat bestand aus einer Flüssigkeit, welche auch bei wiederholtem Filtrieren nie klar zu gewinnen war. Diese Darstellungsweise wurde ebenfalls von Morawitz empfohlen. Auch er erhielt nur trübe Filtrate. Für jeden Versuch wurde 1 ccm Extrakt mit ca. 3 ccm Blut gemischt.

Tabelle III.

	Ohne Zusatz	Nieren-extrakt	Leber-extrakt	Chlor-kalzium
Angeborene Hämophilie (Morawitz-Lossen), etwa 23 °	110′	1′	—	110′
Erworbene Hämophilie, 30 °	88′ 45″	50″	50″	—
Kontrollversuch an gesunden Personen, 30 °	4′ 30″	1′	1′	—
Kaninchen, normal, 30 °	4′ 30″	50″	50″	—
Kaninchen, 0,05 Hirudin intravenös, 30 °	9′ 45″	50″	50″	—

Zur Kontrolle haben wir mit den gleichen Extrakten an Gesunden und an Kaninchen Versuche ausgeführt. Einem Tiere hatten wir ca. $^1/_4$ Stunde vor der Blutnahme 0,05 g Hirudin intravenös injiziert. Inter-

essant ist die Wirkung der Thrombokinase auf die Gerinnung bei gesunden Personen. Das Extrakt vermag da eine wesentliche Beschleunigung der Blutgerinnung zu verursachen. Nach 50—60″ tritt vollkommen festes Gerinnsel auf. Ganz einwandsfrei ist der wirksame Einfluss der Organextrakte auf das hämophile Blut. Die Gerinnung verläuft dabei ebenso schnell wie beim Gesunden.

Eine Bestätigung dieser Ergebnisse ergab das Tierexperiment. Hirudin darf als Antikörper des Fibrinfermentes angesehen werden. Intravenös injiziert verzögert es deutlich die Gerinnung, seine hemmende Wirkung wird aber vom Leber- und Nierenextrakt aufgehoben.

Eine von der Sahlischen Annahme abweichende Hypothese ist von Weil[1]) aufgestellt worden, wonach die Verzögerung der Gerinnung bei Hämophilie auf einer Vermehrung der gerinnungshemmenden Substanzen beruhen soll. Wenn wir nun beifügen, dass Morawitz und Lossen durch ihre Untersuchungen die Weilsche Hypothese widerlegt haben, so scheinen die vorliegenden Versuche für die Richtigkeit der von Sahli hypothetisch geäusserten Vorstellung zu sprechen, sowohl für die hereditäre (Morawitz-Lossen), wie für die erworbene Hämophilie in unserem Falle. Wir hätten es also bei der Hämophilie zu tun mit einer chemischen oder fermentativen Abartung der geformten Elemente des Blutes und vielleicht auch der Zellen des gesamten Organismus.

Im Verlaufe unserer Untersuchungen bekam unser Patient im rechten Kniegelenk eine spontane, starke und sehr schmerzhafte Blutung. Durch den günstigen Verlauf der Venaepunktionen ermutigt wollten wir versuchen, unsere Ergebnisse therapeutisch zu verwerten. Am zweckmässigsten erschien uns eine Punktion des Gelenkes mit nachfolgender Injektion von frischem Kaninchenserum. Wir bevorzugten das Serum vor allem wegen seiner leichten sterilen Gewinnung, von der wir uns durch Impfung in Bouillon und Agar überzeugt hatten. Obgleich Zusatz von Desinfizientien (Phenol, Toluol, Chloroform und Thymol) keinen Einfluss auf die Kinasewirkung ausübten, wagten wir doch nicht, Organextrakte anzuwenden; sie sind viel schwieriger keimfrei zu erhalten. In der Literatur finden sich ausserdem Angaben, wonach eine wenigstens intravenöse Anwendung, lebensgefährliche Folgen nach sich ziehen könnte. Injektionen von Gewebssaft (Thrombokinase) sollen häufig zu intravaskulären Gerinnungen führen. Treten aber letztere nicht auf, so soll das Blut ungerinnbar werden. Allerdings konnten wir diese Angaben an einem Versuch beim gesunden Kaninchen nicht bestätigt finden. Dem Tier wurde 2 ccm Nierenextrakt in die Vena jugularis eingespritzt. Ca. $^1/_2$ Stunde später wurde aus der Karotis ungefähr 10 ccm Blut entnommen, die Karotis unterbunden und die Wunde genäht. Eine Stunde nach der Operation frass das Tier in seinem Käfig bereits wieder Rüben.

---

1) Weil, Soc. méd. des Hôpitaux de Paris. 26. Okt. 1906 und 18. Jan. 1907.

Irgendwelche Nachteile von der Injektion konnten wir nicht beobachten. Eine Bestimmung der Gerinnungszeit vor der Injektion von Nierenextrakten ergab eine Dauer von 3' 30"; nach der Injektion dauerte es bis zur Gerinnung der Blutprobe 3' 25".

Durch die Punktion des Gelenkes erhielten wir etwa 40 ccm flüssiges, hellrotes Blut[1]), das sich von frischem gesunden Blut in keiner Weise unterschied. An diesem Gelenkblut prüften wir die Wirkung folgender Substanzen: Organextrakt, frisches Serum, Diphtherieserum, Blutkuchen, Chlorkalzium, Phenol, Glykokoll, Traubenzucker und frisches Menschen- und Kaninchenblut. Eine Gerinnung trat nur bei Zusatz von frischem Menschen- und Kaninchenblut auf; alle anderen Proben waren auch nach 24 Stunden völlig flüssig. Bei Zusatz von 2 ccm Kaninchenblut zu 3 ccm Gelenkblut trat nach 7' 55" Gerinnung ein, während bei Zusatz von 7 Tropfen Menschenblut zu 2 ccm Gelenkblut nur ein Beginn der Gerinnung nach 16' 30" sich nachweisen liess.

Sehr auffallend erschien uns die vollständige Wirkungslosigkeit des Organextraktes. In der Vermutung, dass Kalkzusatz zum Organextrakt die Wirkung begünstigen könnte, setzten wir zu einer Blutprobe Chlorkalzium und Organextrakt zusammen zu, aber wiederum mit völlig negativem Resultat. Ein Kontrollversuch mit normalem Kaninchenblut überzeugte uns von der kräftigen und prompten Wirkung des angewandten Organextraktes; totale Gerinnung war nach 50" bereits eingetreten.

Vielleicht scheinen diese Ergebnisse darauf hinzudeuten, dass die Sahlische Hypothese doch nicht sämtliche Erscheinungen der Hämophilie zu erklären im Stande ist.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Egger für die gütige Ueberlassung des Materials und für seine geleistete Hilfe meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ebenso möchte ich seinem Stellvertreter Herrn Dr. Gigon für die Anregung und Unterstützung bei der Arbeit bestens danken.

IV. Zusammenfassung.

1. Es wird ein neuer Fall von schwerer erworbener Hämophilie mitgeteilt. Die Blutgerinnung trat erst nach 88' ein (Morawitz-Bierichsche Methode).

2. Versuche mit der gleichen Methode ergaben bei Zusatz in vitro folgende Resultate: Bei Glykokollzusatz leichte Beschleunigung, dl-Leucin, l-, d-, dl-Alanin verhielten sich indifferent.

Kochsalz wirkte immer verzögernd.

---

1) Ungeronnenes Blut kann auch bei Hämarthros blutgesunder Personen hier und da gewonnen werden.

Frisch gewonnenes Kaninchenserum bedingte starke Beschleunigung der Gerinnungsgeschwindigkeit. Dieser Einfluss des Serums nimmt rasch ab; nach 5 Tagen kann er total erloschen sein.

Organextrakte (Kaninchenleber bzw. Niere) beschleunigen ebenfalls sehr stark die Gerinnungsgeschwindigkeit von normalem Blute.

3. Beim Kaninchen, intravenös injiziert, zeigen in einem Versuch dieselben Organextrakte keinen merklichen Einfluss.

4. Haemophilenblut, mit Organextrakt versetzt, ist unter den gleichen Bedingungen nach ca. 1′ völlig geronnen wie Normalblut.

5. Zwei Brüder (9 Jahre, 13 Jahre alt) des Hämophilen zeigen normale Gerinnungsgeschwindigkeiten. Bei einem 3. Bruder (12 Jahre alt) ist dieselbe deutlich verzögert, ohne dass je hämophile Eigenschaften bei diesem Knaben beobachtet wurden.